中西藥交互作用面面觀

案例

- 王老先生今年 70 歲，多年來因高血壓及失眠的問題，持續服用 diltiazem (高血壓用藥：鈣離子阻斷劑) 及 stilnox (鎮靜催眠劑) 中。某日發生心悸被診斷是心房纖維顫動，於是開始服用 warfarin (抗凝血劑) ，並定期監測凝血功能均在正常範圍內。
- 生日當天，朋友從國外回來，送了二盒人參給他，在沒有諮詢醫護人員下，每天自行服用。

案例

- 有一天他手上皮膚有瘀血現象以及牙齦出血，又沒受到挫傷，因此去看家庭醫師，經問診得知該病患並沒有改變 warfarin 及其它藥物的劑量，也沒有增加其它藥物或是改變飲食習慣。
- 因此轉介到醫院， 經抽血檢查發現 INR (international normalized ratio ，正常 0.8-1.2) 有異常的升高。

前言

- 藥物研發過程中，為了確定它的有效性和安全性，必須經過重重的研究試驗，以了解藥物吸收、代謝、分佈、排泄的情形及藥物與標的之間的相互作用，進而確定治療劑量。
- 藥物須在一定的濃度範圍內，才能發揮既定的療效。
  - 只要是會影響到以上其中之一個環節，就會影響藥物在血中的濃度或藥物臨床的療效。
  - 某些因素導致藥物血中濃度太少，將會降低療效，反之，太多則可能造成毒性。
- 影響的因素，包含藥本身、食物、維他命、健康食品，以及中草藥等。

前言

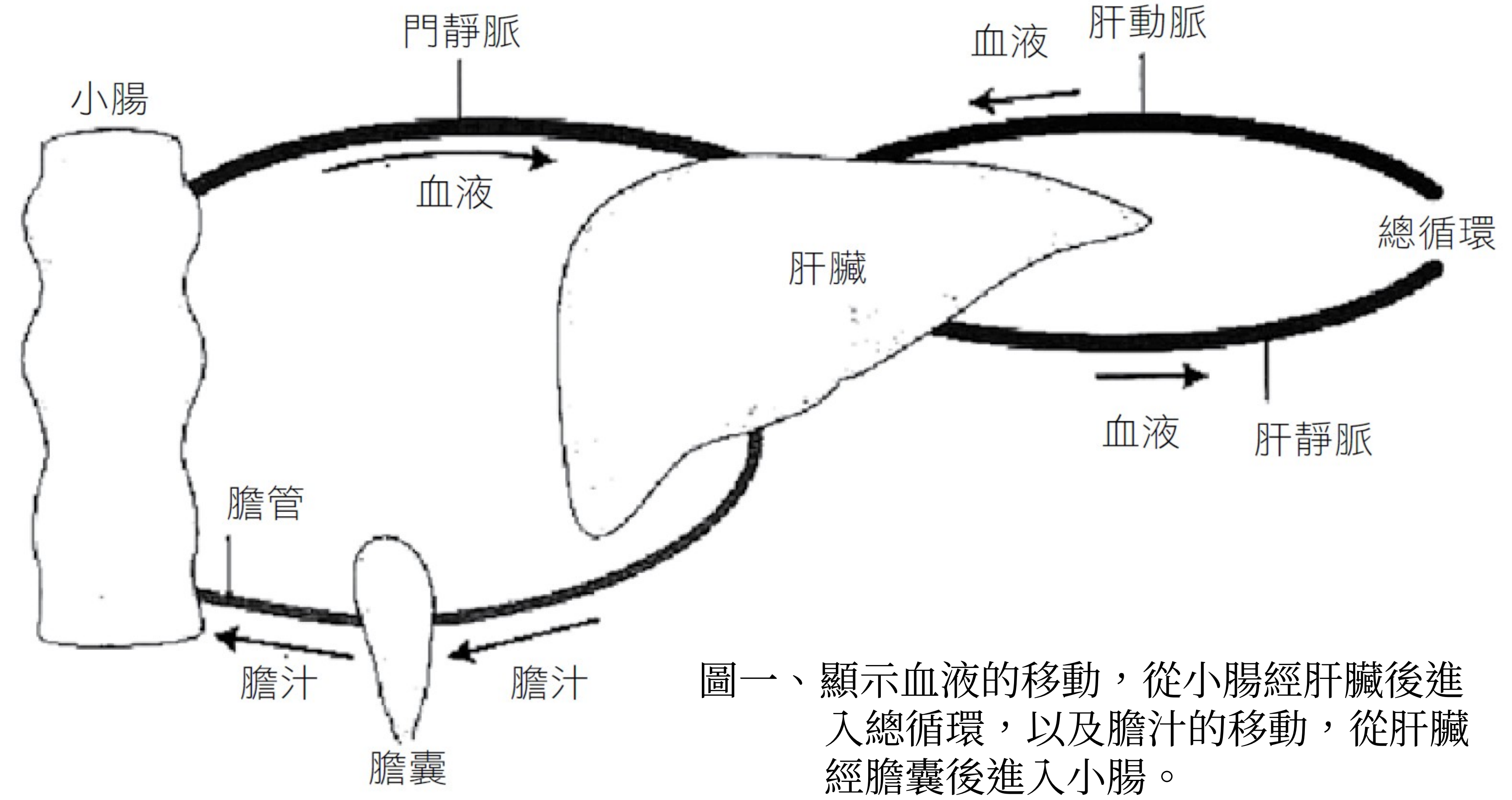
- 目前國內是中西醫醫療體系雙軌並行，因此很多民眾可能會於某一段期間內，同時求診中西醫。
- 中草藥亦含有生物活性成分 (bioactive ingredient) ，臨床上會與某些標的結合產生療效；亦會誘導出代謝酵素，或是與其競爭相同的代謝酵素。

前言

- 當中西藥共服時，會藉由改變藥物藥效學 (pharmacodynamics) 或藥物動力學 (pharmacokinetics) ，因而影響到彼此的療效和安全性， 尤其是療效區間 (therapeutic window) 狹窄的藥物。
- 本部分將綜述一般常用中草藥，據報導可能與西藥產生交互作用的概況。

藥物代謝

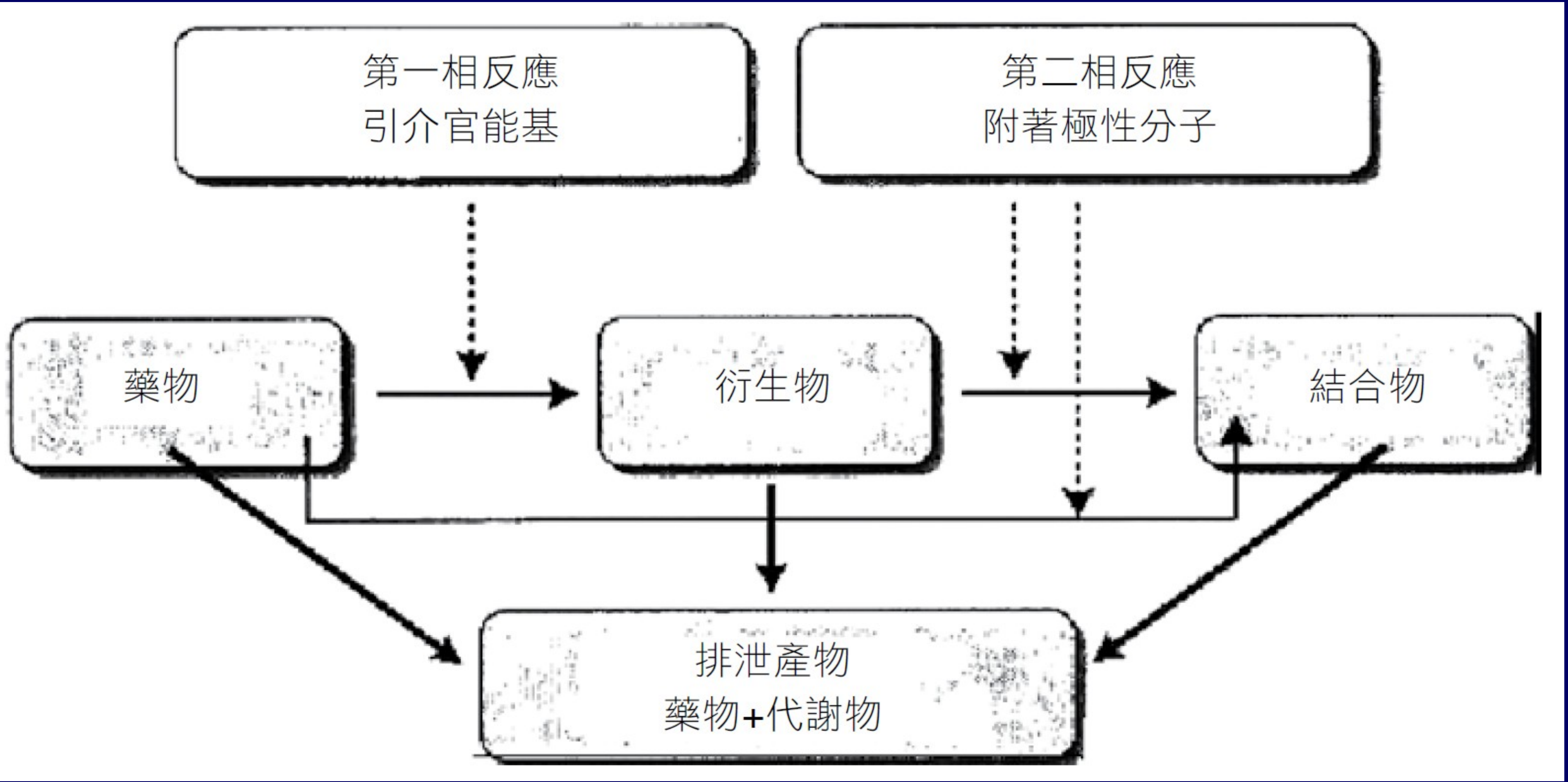
- 口服藥物後，經由小腸吸收，將循著門靜脈到達肝臟 (圖一) ，再進入總循環。



圖一、顯示血液的移動，從小腸經肝臟後進入總循環，以及膽汁的移動，從肝臟經膽囊後進入小腸。

藥物代謝

- 肝細胞是主要代謝藥物的器官，另外還有其它代謝處， 例如， 小腸、肺、腎、腦。藥物代謝的機轉主要經由輸送幫浦 (transporter pump) 的機制，以及第一相 (phase I) 和第二相 (phase II) 反應所包含的酵素 (圖二) 。



圖二、顯示血液的移動，從小腸經肝臟後進入總循環，
以及膽汁的移動，從肝臟經膽囊後進入小腸

藥物代謝

- 藥物大部份為親脂性，代謝主要是將非極性的化合物，轉變為極性，才不會被腎小管重吸收，而排泄出去，或是轉化成活性較小的化合物。
- 這套系統原本是人體為了要排泄有毒性的外來物，反而因此限制了藥物的生物可用率 (bioavailability) 。但有時候這種生物轉換，會產生脂溶性更高以及更具活性的代謝物。

藥物代謝

- 第一相反應，是將外來化學物生成具官能基 (-OH, -NH2, -SH) 的代謝物，通常會造成藥物失去活性，有時亦會產生具活性的代謝物。
- 第二相為結合反應，是將內生性的分子，共價鍵結在藥物或其代謝物上，這種高度極性的結合物，通常變成非活性，可以很快的從尿液或糞便中排除。

- 在人類負責第一相藥物代謝反應，最重要的酶是 cytochrome P450s (亦可稱為 CYPs ： P450s 及 CYP450s ，內含可吸收光 450nm 的血色素)
  - 富含於肝臟及小腸中。可代謝很多構造上不相似的受質，包含外來和內生性的化合物，如類固醇 (steroids) 、脂肪酸 (fattyacids) 、維他命 D (vitamin D) 、膽固醇 (cholesterol) 、致癌物質 (carcinogens) 、維他命 A 酸 (retinoic acid) 及含氮鹼基 (nitrogenous organic bases) 等。

- 在人類負責第一相藥物代謝反應，最重要的酶是 cytochrome P450s (亦可稱為 CYPs ： P450s 及 CYP450s ，內含可吸收光 450nm 的血色素)
  - CYPs 的受質大多是親脂性的有機化合物， 其中 CYP1, 2, 3 最為重要，因為 CYP1A2 (1 代表第一族， A 代表 A 亞族， 2 代表第二同功異構酶) ， 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 和 3A4 代謝超過 90% 的已知藥物，其中 CYP3A4 就代謝超過 50% 的所有藥物。還有其它的酶可以催化特殊藥物的代謝。

– 外來活性物質經過 CYPs 轉換成親水性後，接著與內生性的分子，如葡糖醛酸化物 (glucuronide) ，甘油酸 (glycine) ， 麩胺醯胺 (glutamine) 和穀胱甘肽 (glutathione) 接合，這個步驟是由第二相結合酵素所催化，如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 (uridine-diphospho-glucoronosyl-transferases, UGTs) 。

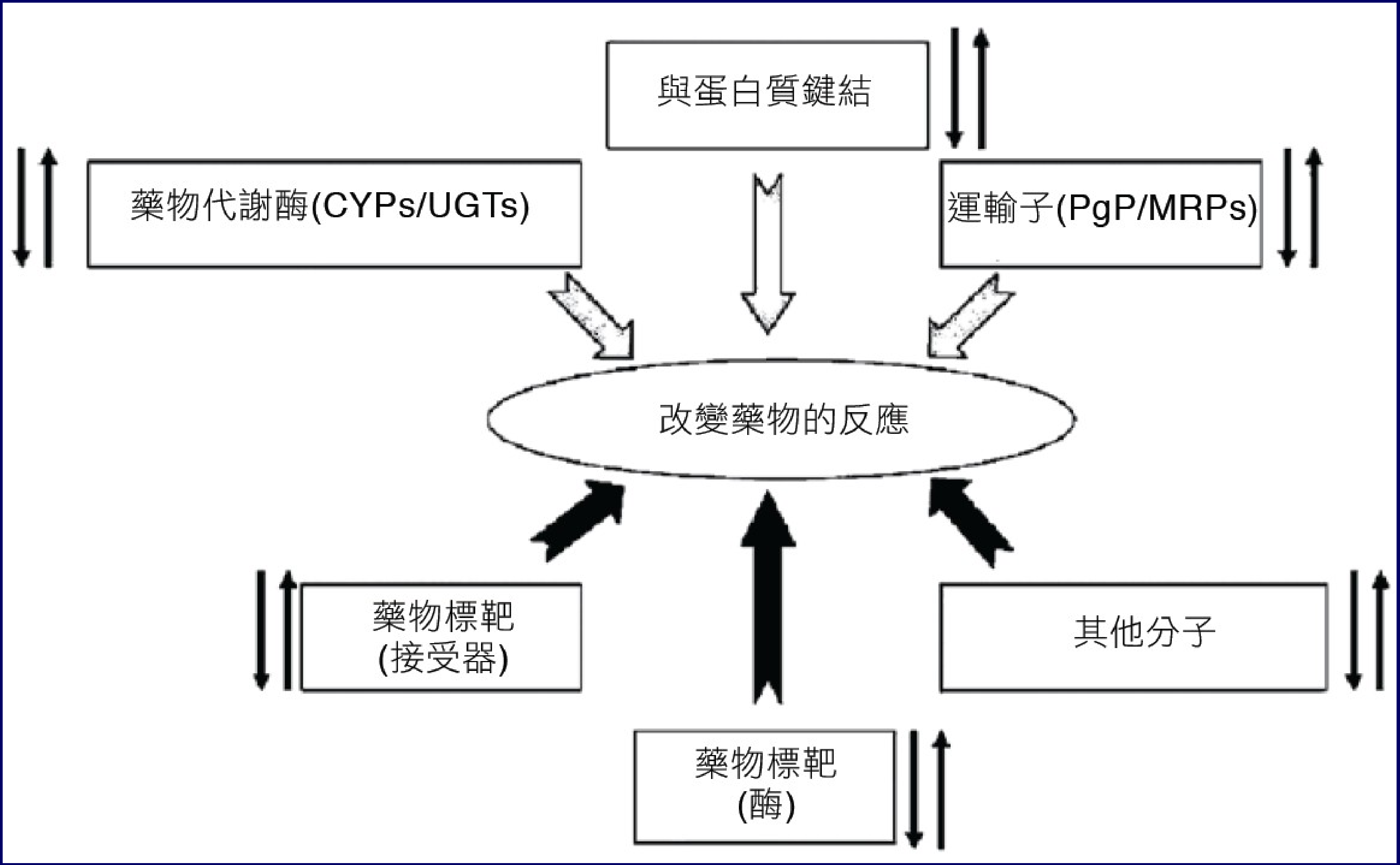
- 與藥物代謝有關的輸送幫浦系統，如在小腸、肝、腎等的 P -glycoprotein (P-gp) 。
  - P-gp 是一種跨膜蛋白，在腫瘤細胞中是多藥耐受因子 (multidrug resistance factor) ，可將藥物排除到細胞外。
  - P-gp 存在腫瘤及正常的細胞膜中，可將外來的化學物質排出體外，如，小腸細胞頂端刷狀表面的 P-gp ，可以把外來化學物質從腸細胞逐退到腸內腔。輸送幫浦系統除了 P-gp 外， 還有 MRP1 (multidrugre sistanc eassociated protein) 及 MRP2 輸送者等。

中西藥物交互作用的機轉

- 當二種藥物一起服用時，將會經由各種途徑及機轉影響彼此的代謝 (圖三)
  - 如上所述在藥物動力學 (pharmacokinetic) 的層面，例如， CYPs ， P-gp 或與血中蛋白質的結合 (在運輸過程中，藥物有些會與血中蛋白質結合，一經結合後，即失去藥效。然而很少的臨床證據顯示草藥會改變西藥與蛋白質的結合) 。
  - 至於藥物藥效學 (pharmacodynamics) 方面，吸收後的藥品，經血液循環，運送至各組織與受體結合後，即產生藥效。草藥會經由與西藥相同的標的作用，因而增加或減少西藥的藥效。因此，同時服用的兩種藥物，可能會因此影響彼此的安全性和療效。
- 在這些因素中，其中的 CYPs 扮演一個很重要的角色。大部份已知藥物產生交互作用是因改變 CYPs 的表達或功能，因而造成代謝途徑的變化。據估計產生藥物交互作用， 56% 是第一相反應造成的，其中 86% 是 CYPs 。隨著愈來愈多的病人同時接受多種療法，因此美國食品與藥品管理局及歐洲藥品管理局已經推薦製藥公司， 在發展藥物交互作用研究時， 使用 CYPs 和 P-gp 來評估可能發生的藥物交互作用。

中西藥物交互作用的機轉

- 當兩種藥物同時是 CYPs 的受質，而且可以誘導或抑制 CYPs 的產生時，就會產生交互作用，之後造成臨床的後果。兩種藥物因為 CYPs 產生交互作用，是因為對此酶的誘導或抑制。對酶的抑制，通常是兩種藥物被相同的酶所代謝，因此競爭此酶的結合位，這會降低對藥物的代謝，因此血中藥物濃度升高，對那些療效區間狹窄， 因而引出不需要的毒性。
- 對 CYPs 的抑制可能是外來性或內生性的物質，但不必然會被此酶代謝。對此酶的誘導，通常是活化轉譯或誘導基因的表達，造成代謝的增加，降低血中藥物的半生期，減少藥物的反應，因而導致藥物動力學方面的耐受性。
- 同樣的會誘導 CYPs 的藥物，不必然會被此酶所代謝。一種同功異構酶 (isoenzyme) 可以有很多種不同的受質，一種藥物也可能被多種不同的 CYPs 所代謝。此外，藥物亦會因為影響 P-gp 的活性，而影響到彼此的安全性與療效。至於第二相結合反應，目前沒有證據顯示會發生效應在此途徑。



圖三、中西藥物交互作用的機轉

中西藥交互作用

- 全球目前被拿來當醫療使用的草藥超過 11,000 種，經常被使用的大約有 500 種。在東方國家，中西藥常被同時使用，尤其對慢性病，例如，癌症、免疫失調、慢性發炎、各種感染，因此可能會與西藥產生交互作用，其中最常發生的是與抗凝血 / 抗血小板之類的藥物。目前在國內一些網站可以找到中西藥物交互作用的資訊 (http://tcam.ccmp.gov.tw/meun_8_search.asp 或 http://www.chimei.org.tw/main/right/right01/cmh_department/55500/DIS/cdrug_interaction.asp) 。本文乃依據美國 Natural Standard Research Collaboration 發表的一篇綜合評論，摘要可能發生交互作用的中西藥 (表一) 。

表一 可能發生交互作用的中藥與西藥及交互作用的臨床結果

中藥名(學名)及功能	西藥名及功能	交互作用臨床結果
黃耆(Astragalus membranaceus) 補氣、固表、瀉火	Stanozolol(吡唑睪酮，蛋白同化荷爾蒙)	提高stanozolol藥效
檳榔(Areca catechu) 瀉氣行水、破脹攻堅	Anti-psychotic agents(抗精神藥)	震顫及僵硬
丁香(Eugenia aromatica) 暖胃、補腎	Anticoagulants/antiplatelets(抗血小板製劑)	增加出血的危險
冬蟲夏草(Cordyceps sinensis) 保肺、已勞嗽	Aminoglycoside(抗生素)	降低amikacin誘導的腎毒性
蒲公英(Taraxacum officinale) 瀉熱毒	Ciprofloxacin(抗生素)	降低ciprofloxacin藥效
丹參(Salvia miltiorrhiza) 補心、生血、去瘀	Warfarin(抗凝血劑)	延長凝血時間
	Steroidal agents(類固醇製劑)	降低血清內皮素及可溶性介素-2接受器的濃度
當歸(Angelica sinensis) 補血、潤燥、滑腸	Anticoagulants/antiplatelets	增加出血的危險
麻黃(Ephedra sinica) 發汗	Propofol(同Diprivan，麻醉劑)	加速硬腦膜外神經阻斷的消退
	Amitriptyline(三苯環庚丙胺，抗憂鬱劑)	低血壓
	MAO inhibitors(單胺氧化酶阻礙劑，改善精神狀況)	增加擬交感活性，造成高血壓
	Caffeine(咖啡鹼，強心劑)	加成神經、心血管、精神病藥物的副作用或毒性
	Dexamethasone(迪皮質醇，同Decadron)	增加清除率及減少療效

生薑(Zingiber officinale) 散寒發表、止嘔開痰	Anticoagulants/antiplatelets	增加出血的危險
白果(Ginkgo biloba) 斂肺、去痰	5-Fluorouracil(氟嘧啶二酮，抗腫瘍劑)	減輕5-fluorouracil誘導的副作用
	Warfarin or aspirin	增加凝血時間或抑制血小板功能
	Thiazides(利尿劑)	降低舒張或收縮壓，反常的高血壓
	Fluoxetine(同Prozac，口服抗鬱劑)	減輕性功能障礙
	Nifedipine(同Adalat，鈣離子封阻劑)	增加血中nifedipine的濃度
人參(Panax ginseng) 大補元氣、瀉火	Antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid)	加速痰中細菌的清除
	Anticoagulants/antiplatelets	增加出血的危險
	Antidiabetic agents	增加降血糖藥物的功效
	Digoxin(長葉毛地黃苷，強心性配糖體)	增加digoxin的功效
	Estrogenic agents(卵胞荷爾蒙)	增加estrogenic agents的功效
	Furosemide(弗西邁，同Lasix，利尿劑)	誘導利尿的阻抗性
	Phenylzine(苯乙肼，抗鬱作用)	造成狂躁、頭痛、顫抖、失眠
	Nifedipine	增加血中Nifedipine濃度
山楂(Crataegus spp.) 瀉滯氣、消積、化瘀、化痰	Antihypertensive agents	增強降壓藥的藥效
	Cardiac glycosides(強心配糖體，例如毛地黃)	減少glycoside使用量及造成潛在性的毒性

甘草(Glycyrrhiza glabra) 有補有瀉、能表能裏、可升可降	Cardiac glycosides	增加心臟毒性的風險
	Topical hydrocortisone(外用副腎荷爾蒙含有劑，消炎、抗過敏)	增強hydrocortisone的藥效
	Cytochrome P450 substrates(細胞色素類)	誘導及抑制CYP2B6，2C9，及3A4
木瓜(Carica papaya) 和脾、舒筋、斂肺	Coumadin(同Warfarin，抗凝血劑)	造成coumadin用藥過量
芍藥(Paeonia lactiflora) 補血、瀉肝、澀、斂陰	Warfarin	增加出血的危險
	Corticosteroids(副腎皮質素)	減少corticosteroids的需要
	Estrogenic agents(雌激素製劑)	增加雌二醇的濃度
大黃(Rheum officinale) 大瀉血分濕熱，下有形積滯	Captopril(升壓素轉化酶抑制劑)	與ACE抑制劑有協同作用(降低血中肌酸酐的濃度)
	Antipsychotic agents	減少antipsychotic agents需用量
	Chlorhexidine(同Hibitan，殺菌消毒)	減輕齒齦炎
	Nifedipine	增加nifedipine藥效
紅花(Carthamus tinctorius) 行血、潤燥	Anticoagulants/antiplatelets	抗血小板凝集
	Lithium(鋰製劑，精神神經安定劑)	反轉lithium造成的神經毒性
青蒿(Artemisia annua) 瀉熱、補勞	Antimalarial agents(抗瘧劑)	青蒿含有抗瘧化合物
薑黃(Curcuma longa) 破血、行氣	Antiplatelets	增加出血的危險

【註】中藥的作用乃依據清朝汪昂所著的「本草備要」一書(目前為國內中醫師執照考指定用書)

中西藥交互作用

- 表中有些中藥與抗凝血 / 抗血小板的西藥，可能會發生潛在性的交互作用，因而增加出血的危險性，例如：
  - 丁香、丹參、當歸、生薑、白果、人參、芍藥、紅花、薑黃。
- 某些中藥會降低某些西藥的藥效，例如：
  - 蒲公英 (與 Ciprofloxacin) 、麻黃 (與 Dexamethasone) 、人參 (與 Furosemide) 。
- 很多中藥會提高某些西藥的藥效，例如：
  - 黃耆 (與 Stanozolol) 、白果 (與 Nifedipine) 、人參 (與 Antidiabeticagents, Digoxin) 、甘草 (與 Hydrocortisone) 、芍藥 (與 Estrogenicagents) 、大黃 (與 Captopril) 等，在這種情況下，可能需要調整劑量。

中西藥交互作用

- 以上這些交互作用的臨床結果，大多來自案例報告或臨床觀察，所以發生交互作用的機轉，可能是經由藥物動力學，例如：
  - 麻黃可能會增加 dexamethasone 的清除率，人參可以增加 nifedipine 的血中濃度；
- 或是經由藥物藥效學，例如
  - 人參可以增加西藥降血糖的功效，但不影響西藥的血中濃度。
- 有些中藥可以減低西藥所造成的副作用，例如：
  - 冬蟲夏草 (與 Animoglycoside) 、丹參 (與 Steroidal agents) 、白果 (與 5-Fluorouracil) 、紅花 (與 Lithium) 。
- 也可能造成其它的不良副作用，例如：
  - 麻黃 (與 Caffeine) 、人參 (與 Phenylzine) 。

結論

- 由於國內是中西醫醫療體系雙軌並行，很有可能發生中西藥同時使用的情況。中藥內的化學成分複雜，含有多種有效成分，中西藥同時使用，可能產生協同作用增加療效，或是降低毒副作用 (表一) 。
- 根據研究報告指出，國內有三成的病人一年當中至少有一次看過中醫，看西醫者則近九成。不管中醫或西醫，看診以女性佔多數，且以呼吸系統疾病佔最多，其次為肌肉骨骼系統及結締組織疾病；而中醫最常使用的方式是內服中藥 (約佔七、八成) ，針灸只佔一成多。
- 亦有研究指出，看診中醫的呼吸道疾患用藥，最常使用的方劑例如麻杏甘石湯與小青龍湯，皆含有單味藥麻黃，是有可能與西藥 (表一) 產生交互作用；研究中也指出含有人參的方劑非常多，如半夏瀉心湯、香砂六君子湯等， 也可能與 aspirin 及 dipyridamole 等產生潛在性的交互作用。此外中醫有多達 128 種的方劑中含有單味藥甘草，也有可能與類固醇製劑產生交互作用。

結論

- 所有攝取進入人體的物質，彼此都有可能產生交互作用。日常的食物也會影響到藥物第一相及第二相的代謝，但大部份的影響不大，除非對少數療效區間狹窄的藥物。
  - 葡萄柚汁會抑制 CYP3A4 ，因而使得需要此酶代謝的藥物在生物體內的濃度增加；
  - 富含酪胺酸 (tyramine) 的優格、香腸、香蕉、葡萄乾、味增湯等，亦會因同時服用單胺氧化酶阻礙劑 (MAO-Inhibitors) ，而抑制酪胺酸的代謝， 致累積在體內， 促使兒茶酚胺 (catecholamine) 釋放，使血壓異常升高；
- 這些在日常生活中是值得注意，並推廣使民眾知悉的醫學常識。藥物之間產生交互作用，影響的因子是多重的。包含基因的多形性 (例如：代謝酵素功能的個體差異) 、年齡 (例如： P-gp 的活性會隨著年齡而降低) 、營養狀態、壓力、荷爾蒙、肝病、以及內生性化合物的影響。

- 藥物交互作用的結果，都是來自體外細胞實驗、動物實驗、個案報導以及病人或健康者的臨床研究，其中臨床研究最具證據力。
- 大部份已發表的臨床結果，是以個案報導為主，臨床具有任意分配控制組的研究則很少，因為這類研究會造成非意料中的不良副作用，是不符合倫理道德的。
- 儘管有些個案報導認為某些藥物之間有交互作用，但正式的交互作用研究結果卻是否定的 (例如：白果與 thiazides ，個案報導是造成反常的高血壓，但臨床研究結果卻是降低血壓) 。
- 儘管臨床前的數據很難引用至人類，但對於療效區間狹窄的藥物仍舊必須謹慎。

- 多重用藥在臨床上很常見，混雜著中西醫師開的處方，自行購買的藥物、維他命、各種草藥以及食物。協同作用將會造成這些長期藥物劑量的複雜化。尤其是老年人平均同時服用二到五種的處方用藥，以及 20–50% 的病人有多重用藥的問題，開立處方時，均需注意劑量的調整。
- 到目前為止，只有少數的中西藥交互作用具臨床重要性，但對於病人正在服用抗凝血劑 (anticoagulants) 、抗憂鬱劑 (antidepressants) 、心血管藥物 (cardiovascular drugs) 以及大多數的抗癌藥物等療效區間狹窄的藥物，必須注意劑量的調整，以維持藥物的濃度在療效視窗內，以免一個小小的改變，影響療效，甚至造成毒性。

參考資料

1. Pandit NK: Introduction to the pharmaceutical sciences. 1th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins co., 2007:198-206.
2. Wang JF, Zhang CC, Chou KC, Wei DQ: Structure of cytochrome p450s and personalized drug. Curr Med Chem. 2009;16:232-44.
3. Thelen K, Dressman JB: Cytochrome P450 mediated metabolism in the human gut wall. J Pharm Pharmacol. 2009;61:541-58.
4. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A: Identification of drugs that interact with herbs in drug development. Drug Discov Today. 2007;12:664-73.
5. Veronika Butterweck and Hartmut Butterweck V, Derendorf H: Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions withdrugs. Clin Pharmacokinet. 2008;47:383-97.
6. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J: Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. Curr Drug Metab. 2008;9:1063-120.
7. Chan E, Tan M, Xin J, Sudarsanam S, Johnson DE: Interactions between traditional Chinese medicines and Western therapeutics. Curr Opin Drug Discov Devel. 2010;13:50-65.

參考資料

8. Chang LC, Huang N, Chou YJ, Lee CH, Kao FY, Huang YT: Utilization patterns of Chinese medicine and Western medicine under the National Health Insurance Program in Taiwan, a population-based study from 1997 to 2003. BMC Health Serv Res. 2008;8:170.
9. 陳方佩：利用健保資料庫分析中藥單方或複方與相關西藥合用之比率。行政院衛生署中醫藥委員會 CCMP97-RD-015 。
10. Liao HL, Ma TC, Li YC, Chen JT, Chang YS: Concurrent use of corticosteroids with licoricecontaining TCM preparations in Taiwan: a National Health Insurance Database study. J Altern Complement Med. 2010;16:539-44.
11. Kennedy DA, Seely D: Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. Expert Opin Drug Saf. 2010;9:79-124.
12. Anonymous. Only a few interactions between popular herbal medicines and prescribed drugs are known to have serious consequences. Drugs & therapy perspectives 2010;26:23-6.
13. Tachjian A, Maria V, Jahangir A: Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol. 2010;55:515-25.
14. 陳方佩、鍾茂修、黃信彰：中西藥交互作用的面面觀。家庭醫學與基層醫療：2011 年； 26(4):168-176 。